Aus dem Neurologischen Ambulatorium
an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. R. Bing)

Die Entwicklung der pathogenetischen Anschauungen über die Dystrophia musculorum progressiva.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
vorgelegt von

J. IRVING FISHER
aus
New York
(U. S. A.)

STETTEN/BASEL 1938
BUCHDRUCKEREI KARL SCHAHL

Genehmigt

von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

auf Antrag von Herrn Professor Dr. R. BING

Tag der Promotion: 23. Dezember 1938

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I. Einleitung.

Die ersten Beobachtungen über jenes Krankheitsbild, das heute als *Erb'sche Muskeldystrophie* bezeichnet wird, gehen auf das Jahr 1850 zurück. Es ist das Verdienst von *Duchenne de Boulogne*, als erster den chronischen Muskelschwund beschrieben zu haben. Kurze Zeit später erschien die Arbeit von *Aran* über die „*atrophie musculaire progressive*". Damals achtete man noch nicht auf den Unterschied zwischen dem primären und sekundären Muskelschwund, sondern hielt beides für gleichartige Prozesse. 1861 bezeichnete *Duchenne* das Krankheitsbild als „*Paraplégie hypertrophique*" und glaubte, daß eine cerebrale Affektion vorliege. Schon vorher waren von *Semmola*, *Coste*, *Gioja* und anderen ähnliche Muskelatrophien beschrieben worden: *Duchenne* hielt alle diese Fälle für identisch mit der gewöhnlichen progressiven Muskelatrophie, ohne aber ihre myopathische Sonderart zu erkennen.

Erst einige Jahre später — 1868 — änderte *Duchenne* seinen Standpunkt, er glaubte nicht mehr an eine Erkrankung des Zentralnervensystems und bezeichnete alle diese Fälle „*Paralysie pseudohypertrophique*" oder „*myosclérique*". *Leyden* scheint als erster die hereditären Formen abgesondert und als eigene Gruppe beschrieben zu haben. *Charcot* war der Ansicht, daß die hereditären Formen medullären Ursprungs sind, *Jaccoud* und *Duménil* verlegten den Krankheitssitz in den Sympathicus (!).

II. Die früheren Anschauungen über die Pathogenese.

Alle diese verschiedenen Probleme erfuhren eine wesentliche Klärung, als *Wilhelm Erb* im Jahre 1883 nachwies, daß die progressive Muskelatrophie nach Abtrennung aller Prozesse, die ähnliche Symptome darbieten (Neuritis, Syringomyelie und andere), in zwei Formen geteilt werden kann: 1. in eine spinale Form, die er Amyotrophia spinalis progressiva nannte, und 2. in eine Form, bei der nur die Muskeln erkrankt waren und das Rückenmark keinerlei Veränderungen zeigte. Er wies darauf hin, daß dieser zweiten Gruppe die *Leyden*'sche hereditäre Muskelatrophie, die juvenile Muskelatrophie und die Pseudohypertrophie angehörten, und faßte diese Formen als symptomatologisch etwas verschiedene, aber prinzipiell einheitliche Erkrankungen zusammen. Er bezeichnete diese Form als „*Dystrophia musculorum progressiva.*" *Charcot*, *Marie* und *Guinon* haben *Erb* zugestimmt und trennten ebenfalls die atrophischen von den dystrophischen Formen. Gleichzeitig befaßten sich *Landouzy und Déjerine* mit dieser Frage und

unterschieden (1884) 1. eine myelopathische Form der Erwachsenen, welche als Typus *Aran-Duchenne* bezeichnet wurde, und 2. eine myopathische Form des Kindesalters. Die von ihnen beschriebene facio-scapulo-humerale Form aber betrachteten sie als eine besondere Krankheit, obwohl diese mit der von *Erb* beschriebenen juvenilen Form nahezu identisch ist.

Die meisten Autoren der damaligen Zeit schloßen sich der Auffassung *Erb*'s an. *Erb* führte zur Begründung seiner Zusammenfassung klinische und pathologische Beweise an. Für die klinische Einheit der Krankheitsbilder führte er folgende Punkte an:

1. Bei den verschiedenen Formen zeigt sich eine Übereinstimmung in der Lokalisation der Atrophien und Hypertrophien in den einzelnen Muskeln und Muskelgruppen; ferner im Verhalten gegenüber mechanischen und elektrischen Reizen, im Verlauf des Leidens und im Fehlen anderweitiger Symptome.

2. Zwischen den einzelnen Gruppen kommen Übergangsformen vor.

3. Die verschiedenen Formen kommen in ein und derselben Familie vor. Das klassische Bild der Dystrophia musculorum progressiva, wie sie von *Erb* beschrieben wurde, sei hier kurz dargestellt.

Die Krankheit beginnt gewöhnlich zur Zeit der Pubertät, und setzt ganz unmerklich ein. Die ersten Symptome des Muskelschwundes machen sich an den Extremitätengürteln und am Rumpfe bemerkbar, selten am Kopf, fast niemals an den distalen Abschnitten der Gliedmaßen; diese Abschnitte bleiben auch später von der Erkrankung verschont. Die symmetrisch affizierten Muskeln zeigen charakteristische Veränderungen: Man findet Atrophien, Hypertrophien und sogenannte Pseudohypertrophien. Letztere sind durch Fettablagerungen in den atrophischen Muskelgruppen bedingt. Die Atrophien können so ausgeprägt sein, daß der Extremitätenabschnitt wie skelettiert aussehen kann. Mit den erwähnten morphologischen Anomalien gehen schwere Funktionsstörungen Hand in Hand. Es kommt zur zunehmenden Schwäche der ergriffenen Muskeln. Bei Befallensein des Rumpfes kommt es zum wiegenden Gang, zur Unfähigkeit, sich aus der liegenden Stellung ohne Hilfe der Hände aufzurichten. Endlich besteht eine starke Lordose. Im Gesicht atrophiert besonders der Musculus orbicularis oculi, Musculus orbicularis oris, und die Wangenmuskeln. Dadurch erscheint das Gesicht schließlich maskenartig. Bei der juvenilen Form ist hauptsächlich der Schultergürtel betroffen, desgleichen die Oberarme. Die Schultern hängen herab, die Scapulae stehen flügelförmig ab, die Brust erscheint eingesunken, die Oberarme auffallend dünn. Hier fehlt gewöhnlich die Pseudohypertrophie. Später breitet sich auch die Krankheit auf den Beckengürtel aus. Fibrilläre Zuckungen fehlen, ebenso Störungen der Sensibilität oder anderer Körperfunktionen. Der Verlauf ist langsam progredient, aber unaufhaltsam fortschreitend zum Tode.

Die meisten sterben an interkurrenten Erkrankungen, nur in den seltensten Fällen ist die Muskeldystrophie direkte Todesursache.

Erb hat auch als erster genaue histologische Befunde erhoben und dabei vor allem im Zentralnervensystem und in den peripheren Nerven keine Veränderungen gefunden, die den Muskelschwund hätten erklären können. Hingegen wurden von ihm wesentliche Veränderungen in den befallenen Muskelgruppen nachgewiesen, und zwar bei allen Formen der Dystrophia musculorum progressiva in gleicher Art.

Makroskopisch war der Muskel blaß und fischfleischähnlich, mikroskopisch zeigten sich erhebliche Volumenschwankungen der Muskelfasern. Diese waren teils hyper-, teils atrophisch. *Erb* glaubte, daß die Hypertrophie ein Vorstadium der Atrophie sei. Dann bestand Vermehrung der Muskelkerne, darunter waren viele zentral gelegen, und er fand übermäßig lange Kernzeilen. Die Fasern zeigten Spaltbildungen und Teilungen, außerdem Vakuolenbildung. Das Perimysium internum war stets gewuchert und das umgebende Bindegewebe vermehrt. Die Querstreifung war erhalten, die Nervenendplatten und neuromuskulären Bündel wurden meist normal, nur gelegentlich verändert gefunden.

Erb konstatierte, daß jene Muskeln, die am frühesten und häufigsten von der juvenilen Dystrophie ergriffen werden (das sind Musculus pectoralis major, Musculus rhomboides, Musculus serratus anterior), die gleichen sind, welche auch sonst kongenitale Aplasie oder Hyperplasie zeigen können. Dieselbe Tatsache wurde später auch von *Damsch* und *Bing* hervorgehoben. Sie glauben, daß dieses Zusammentreffen auf eine ungleichmäßige Verteilung der abnormen Keimanlagen hinweist (*Bing*). Der Befund am peripheren Nervensystem ist meist negativ gewesen. *Marinescu* und *Babes* fanden in 3 Fällen die motorischen Endplatten teils verändert, teils sogar geschwunden. Positive Befunde im Zentralnervensystem wurden nur ausnahmsweise gefunden, doch war *Erb* der Ansicht, daß die pathologisch-anatomischen Methoden nicht genug verläßlich seien, um endgültig über den Zustand des Zentralnervensystems zu entscheiden. Da sich in den grauen Vorderhörnern des Rückenmarks die trophischen Zentren für die Muskulatur befinden, kommt es bei deren Zerstörung zu einer degenerativen Atrophie der Muskeln. *Erb* war daher der Meinung, daß sogenannte funktionelle, also mikroskopisch derzeit noch nicht sichtbare Störungen dieser trophischen Zentren imstande sein könnten, Veränderungen im Sinne der Dystrophie hervorzurufen. Es würde sich demnach um eine Trophoneurose der Muskeln handeln. Diese Ansicht war nicht neu. *Knoll* hatte schon (1872) die neuropathische Genese der Dystrophie betont und ihre Gründe erörtert. Auch *Möbius* hat (1879) den neuropathischen Ursprung der Pseudo-

hypertrophie und der hereditären Muskelatrophie behauptet. *Winkler* und *van Roon* erklärten (1890), daß alle Muskelatrophien mit oder ohne Hypertrophie auf einem Leiden des Nervensystems beruhen.

Andererseits sprachen sich viele namhafte Autoren, wie *Lichtheim, Landouzy* und *Déjerine, Charcot, Marie* und *Guinon* zugunsten einer primären Myopathie aus.

Über die Ätiologie wurde allerdings wenig zu Tage gefördert. Bei 100 Fällen *Erb*'s, bei denen sich Angaben über die hereditären Verhältnisse fanden, waren 56 mit nachgewiesen hereditären bezw. familiären Einflüssen, 44 ohne solche. Teils handelte es sich um eine in mehreren (2—5) Generationen auftretende Familienkrankheit, teils kamen mehrere Fälle in der gleichen Generation, also Geschwistererkrankungen vor. Der neuropathischen Belastung wurde ein Einfluß zugeschrieben, da zahlreiche Fälle mit Schwachsinn, Idiotie, Krämpfen, Epilepsie kombiniert waren. Andere Schädlichkeiten als die Heredität oder die Familiendisposition waren nicht bekannt.

III. Die Bedeutung des Erbfaktors.

Die Vererbung spielt bei der Dystrophia musculorum progressiva eine nicht unbedeutende Rolle, wenngleich auch bei vielen Fällen der Erbfaktor sich nicht nachweisen läßt. Die Krankheit vererbt sich oft durch viele Generationen dominant, doch kann die Dominanz in einer Generation unterbrochen sein. Daher kommt es vor, daß das Leiden eine Generation überspringt, wobei immer eine weibliche Person, nie eine männliche, ausgelassen wird. Es können gleichzeitig mehrere Geschwister befallen sein. *Minkowski* und *Sidler* untersuchten eine Bevölkerung eines Schweizer Alpentales, insgesamt 1700 Personen, welche größtenteils Blutverwandte waren. Sie fanden viele Fälle von Dystrophia musculorum progressiva und stellten beim facio-humeralen Typus einen dominanten Erbgang, bei Affektion des Beckengürtels einen doppelt recessiven Erbgang fest. Dabei bestand keine Geschlechtsgebundenheit. *Dawidenkow* und *Kryschowa* haben die Mütter und nächsten Verwandten von Erkrankten untersucht und fanden besonders bei den Müttern eine Reihe von anscheinend angeborenen kleinen Anomalien seitens des Skeletts, des Nervenmuskelapparates und des vegetativen Nervensystems; angeborene Verdickung bezw. Abflachung jener Muskeln, welche bei der Dystrophie elektiv von einem analogen Prozeß befallen werden, Muskelhernien, angeborene Ptosis, Knochenanomalien, Anisokorie und Exophthalmus. Die Autoren bezeichnen diese Formen als gehemmte Muskeldystrophie.

Von großem Interesse ist auch das gehäufte Auftreten von abortiven Formen der *Erb*'schen Dystrophie in 4 Generationen, das von *Pamboukis* beobachtet wurde. Bei 11 Familienmitgliedern

trat zur Zeit der Pubertät die Dystrophie auf, machte aber keine großen Fortschritte und blieb zeitlebens stationär. Einige der Erkrankten erreichten sogar ein hohes Alter (70 und 92 Jahre).

Der hereditäre Charakter der Erkrankung manifestiert sich auch in dem kombinierten Auftreten mit anderen kongenitalen Krankheiten. Am häufigsten findet man neben der Dystrophie eine Friedreich'sche Ataxie, „Little"sche Krankheit, auch spastische Spinalparalyse wurde beobachtet. *Hoffmann* und *Herrmann* berichten von einer Familie, in der Fälle von Muskeldystrophie, dann solche, bei denen Muskeldystrophie mit spinaler Muskelatrophie, mit funktioneller Schwäche im linken Bein, Mangel an mimischer Modulationsfähigkeit und endokrinen Störungen kombiniert auftraten. *Pickney* beschrieb 2 Fälle, beides Söhne derselben Mutter, aber verschiedener Väter, bei denen im 9. bezw. im 16. Jahr die progressive Muskeldystrophie auftrat.

Nicht selten sind auch Zeichen von Geistesschwäche bei Patienten mit Muskeldystrophie nachzuweisen. *Porta Virginio* referiert über Fälle, die in der Nervenklinik Rom von 1905 bis 1930 beobachtet wurden. Es fand sich in 25 Fällen Kombination mit Schwachsinn. Er sammelte aus der Literatur der letzten Jahre 359 Fälle, von denen 73, also ca. 20 %, schwere intellektuelle Defekte oder Epilepsie aufwiesen. Nach seiner Meinung sind die zentralen Erscheinungen keineswegs selten; bei genauerer Beobachtung müßten eigentlich viel mehr Fälle beschrieben werden.

Schließlich wird auch die Lues congenita unter den ätiologischen Faktoren genannt. Es liegen darüber mehrere Berichte vor. *Rollin* untersuchte 5 überlebende Kinder eines luetischen Vaters und fand bei allen mehr oder minder ausgeprägten Schwachsinn, bei 2 Kindern außerdem noch eine Dystrophia musculorum progressiva, und zwar bei dem einen die juvenile, beim anderen die pseudohypertrophische Form. Aus dem oben Gesagten geht hervor, daß die Muskeldystrophie auf einer Dysplasie des motorischen Systems beruhen könnte; dabei kann auch gleichzeitig eine Aplasie vorliegen, so daß auch angeborene Muskeldefekte gefunden werden. *Erb* hatte behauptet, daß die juvenile, pseudohypertrophische und hereditäre Form nur der verschiedene Ausdruck der gleichen Krankheit sei, und daß Mitglieder derselben Familie an 2 verschiedenen Formen erkranken können. Gegen diese Auffassung werden neuerdings von erbbiologischer Seite Einwendungen erhoben, da der facio-humerale Typ immer dominanten Erbgang aufweist, während sich die anderen Formen recessiv vererben.

IV. Die neueren Theorien.

a) Endokrine Theorie.

Das Interesse an der Krankheit, das nachgelassen hatte, wurde erst durch die pathogenetischen Forschungen der letzten 15 Jahre wieder wachgerufen. Zunächst wurde die Meinung vertreten, daß

es sich um eine Störung der endokrinen Drüsen handeln dürfte. So beschrieb *Schlesinger* eine Dystrophia Erb, welche gleichzeitig Zeichen eines Myxödems aufwies. *Peritz* glaubt, den Ursprung aller Myopathieformen in einer hereditären Störung der Nebenschilddrüsenfunktion gefunden zu haben. Er nimmt eine Art Spasmophilie an, eine Störung des Kalkstoffwechsels, die ihren Angriffspunkt in einem minderwertig angelegten Muskelsystem hat. Als Begründung führt er folgendes an: Die Atrophie betrifft vornehmlich die Rumpfmuskeln, demgegenüber besteht eine echte oder Pseudohypertrophie in anderen Muskelgruppen. Die atrophischen Muskeln zeigen keine fibrilläre Zuckungen, die elektrische Reaktion ist qualitativ nicht verändert, d. h. es besteht keine Entartungsreaktion. Dagegen sind die Muskeln schwerer zu erregen. *Peritz* fand in Fällen mit noch nicht weit fortgeschrittener Atrophie, daß die von der Atrophie nicht betroffenen Muskeln bei einer Reizung vom Nerven aus übererregbar waren, so wie man es bei der Spasmophilie findet: also Umkehr der Zuckungsformel und Auftreten eines Kathodenschließungstetanus bei niedriger Stromstärke. Außerdem stellte er fest, daß stets blasse Menschen befallen sind, die kalte Hände und gespannte Arterien haben und bei denen auch sonst eine muskuläre Übererregbarkeit besteht. Bei manchen Patienten ist der Aschner'sche Reflex positiv.

Andere Autoren versuchten die Dystrophia musculorum progressiva mit der Dystrophia adiposogenitalis in Verbindung zu bringen, einmal weil der starke Fettansatz zum Vergleich lockte, außerdem aber, weil bei der hypophysären Fettsucht eine allgemeine Muskelschwäche nicht selten war. Doch beruht diese bei der hypophysären Adipositas auf dem Uustand, daß durch das mangelnde Sekret der Hypophyse den Muskeln nicht genug Zucker zur Arbeit geboten wird, während bei der Muskeldystrophie die Muskelfasern primär zugrunde gehen, wodurch eine Verminderung der für den Muskel notwendigen Verbrennungsstoffe bedingt ist. Nach *Peritz* beruht die Pseudohypertrophie und die Fettentwicklung darauf, daß bei der verminderten Muskelaktion der Zucker nicht verbrannt und in Fett umgewandelt wird. Wenn eine Verbindung zwischen den beiden Krankheiten besteht, dann nur in dem Sinne einer allgemein dysplastischen Anlage, wobei vielleicht infolge Minderwertigkeit mehrerer endokriner Drüsen zwei verschiedene Krankheiten nebeneinander vorkommen. Zu den gleichen Ergebnissen kommt *Bornstein*, der feststellte, daß der Grundumsatz bei der Dystrophia musculorum progressiva im Gegensatz zur Dystrophia adiposogenitalis keine Veränderungen gegenüber der Norm zeigte.

Auch das Zusammentreffen mit Akromegalie und Sklerödem wurde beobachtet. *De Nicolo* fand bei einem an Dystrophia Erb erkrankten Patienten Skelettmängel, Hypertrichose, Hyperplasie des äußeren Genitales, Hypothermie und andere endokrine Störungen; *Siciliano* beschreibt einen Fall mit Glykosurie, Adipositas,

Somnolenz und Hyperthyreose. Auch *Bramwell* vermutet Beziehungen zwischen dem Muskelschwund und der Hypophyse; doch lehnt er auch Störungen anderer endokriner Drüsen, z. B. der Zirbeldrüse, nicht vollkommen ab. *Schäfer* nimmt eine pluriglanduläre Insuffizienz als Ursache der Krankheit an. Er weist auf die Ähnlichkeit der pathologisch-anatomischen Prozesse bei Muskeldystrophie mit denen bei Akromegalie, Myxödem und Myotonie hin. Ebenso hält *Wright* die endokrinen Störungen, besonders die der Hypophyse, auf Grund seiner Erfahrungen für bedeutungsvoll. Wachstumseigentümlichkeiten des Kopfes, Formation der Hände, Kleinheit des Genitales veranlassen ihn dazu. Er sah auch günstige therapeutische Erfolge mit Hypophysenpräparaten.

Nach *Minkowski* sollen für das Zustandekommen der Dystrophia Erb zwei Faktoren eine Rolle spielen: 1. die dysplastische Anlage, 2. zentrale Faktoren nervöser oder innersekretorischer Natur.

Im Gegensatz dazu lehnen viele Autoren jeden ursächlichen Zusammenhang der Dystrophie mit den endokrinen Drüsen ab und betrachten die Fälle, bei denen diese mit endokrinen Störungen kombiniert auftritt, als koordinierte Symptome einer dysplastischen Anlage (*Bachmann, Curschmann*).

b) Autonome Theorie.

Aus ihren experimentellen und klinischen Untersuchungen sind *Ken Kuré* und seine Mitarbeiter zur Erkenntnis gekommen, daß die Dystrophia musculorum progressiva durch eine Erkrankung des autonomen Nervensystems hervorgerufen wird. Es wurde Hunden ein- oder beidseitig der Grenzstrang des Sympathicus entfernt. Im Anschluß daran fand sich bei einem Teil der Versuchstiere eine Dickendifferenz der Muskelfasern im Sinne der Atrophie, Vorkommen von abgerundeten hypervoluminösen Muskelfasern, Vakuolenbildung, Spaltbildungen, Vermehrung der Muskelkerne, Vorkommen von zentral gelegenen Kernen und Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Ein schnelleres Auftreten dieser Veränderungen sah man bei gleichzeitiger Durchschneidung der hinteren Wurzeln. Das dürfte damit zusammenhängen, daß die für die Muskeln bestimmten parasympathischen Fasern auch dabei durchtrennt werden. *Ken Kuré* fand beim Menschen nur bei 2 Fällen von typischer juveniler familiärer Dystrophie hochgradige Veränderungen und Faserausfall der sympathischen Nerven sowohl im Grenzstrang als auch in den peripheren Verzweigungen; dagegen waren die motorischen Nerven relativ verschont. Es kam meist nur zu einer geringen Atrophie. *Kuré* und andere beobachteten dann nach einseitiger Resektion des Halssympathicus bei 6 von 21 Patienten deutliche Atrophie des Musculus trapezius, deltoideus, pectoralis und gelegentlich der Oberarmmuskeln, während Vorderarm- und Handmuskeln verschont blieben. Ferner zeigten *Imagova* und *Tsuji* nach Ausschal-

tung der Chorda tympani (Parasympathicus) an den Zungenmuskeln und nach Exstirpation des Halssympathicus an den Gesichtsmuskeln dystrophische Veränderungen. Gleiches wies *Sunaga* nach Zerstörung der Ganglion ciliare an den Augenmuskeln nach. *Tsuji* glaubte diese autonome Innervationsstörung auch durch das funktionelle Verhalten gegenüber Adrenalin bestätigen zu können. Er fand, daß durch Adrenalin die Ermüdbarkeit beseitigt wird und zwar sowohl die der primär dystrophischen Muskeln, als auch der nach Sympathektomie. Hingegen soll Adrenalin auf die Ermüdbarkeit des normalen Muskels nur wenig wirken.

Eine Erklärung für die hauptsächliche Lokalisation der dystrophischen Veränderungen in der Gesichts-Schultergürtel-Oberschenkelmuskulatur sieht *Ken Kuré* in der besonders reichlichen Versorgung dieser Muskelgruppen mit sympathischen Fasern, im Gegensatz zur geringen Versorgung der kleinen Handmuskeln. Nach seiner Ansicht lassen sich 4 Gruppen der Sympathicusschädigung unterscheiden: 1. Solche mit Affektion der Nervenendplatte (Boeke's akzessorisches Endplättchen), 2. Solche mit Erkrankung des Grenzstrangs und der sympathischen und parasympathischen Fasern im peripheren Nerven, 3. Affektion der autonomen Kerne im Rückenmark (z. B. nach Kinderlähmung), 4. Affektion der sympathischen Zentren für den Muskeltonus, die nach seiner Ansicht mit Wahrscheinlichkeit im Deiters'schen Kern und im Kleinhirn lokalisiert sind, im Gegensatz zu dem im Diencephalon (regio hypothalamica) gelegenen parasympathischen Zentrum der Muskelinnervation.

Die Lokalisation der Krankheit in den Endplatten konnte bisher nicht histologisch belegt werden. Schädigungen des Grenzstrangs wurden bei Fällen von *Kuré* und *Hitzig* beobachtet. Die spinale autonome Lokalisation hält *Kuré* für wahrscheinlich, auf Grund der bereits von *Erb* beschriebenen Fälle, bei denen Rückenmarksleiden, besonders Poliomyelitis, die Dystrophie verursacht haben sollen. Für die zentrale Lokalisation führt er diejenigen Fälle an, bei denen eine Kombination mit extrapyramidalen Erkrankungen gefunden wurde. Über solche Verbindungen liegen viele Beobachtungen vor, darunter aus neuerer Zeit von *Westphal* (Kombination mit Chorea, Myoklonus, Athetose double) und *Petenyi* (mit Torsionsdystonie).

In Hinblick darauf hat *Rottmann* in 3 Fällen von *Erb*'scher Muskeldystrophie Untersuchungen über die Anomalien der Schweißsekretion und histologische Untersuchungen von an- und hyperhytrophischen Hautstücken ausgeführt. Er fand grobe Störungen der Schweißsekretion, die von ihm als Bestätigung der *Kuré'schen Lehre* aufgefaßt werden. Er glaubt, in den histologischen Veränderungen der Haut (atrophische, zum Teil durch Fett umwucherte Drüsenschläuche neben hyperfunktionierenden, perivaskulären Rundzelleninfiltrate mit verästelten Pigmentzellen) eine Analogie zu dem typischen dystrophischen Muskelbild zu er-

blicken, läßt aber die Frage offen, ob diese Hautveränderungen in Bezug auf die Pathogenese der Muskeldystrophie als primäres oder sekundäres Symptom zu werten sind.

Hingegen haben Untersuchungen von *Curschmann*, *Rieder* und *Lottig* an Leuten, deren Halssympathicus beiderseits reseziert wurde, ergeben, daß von 26 Patienten 25 keine Spuren von Muskeldystrophien zeigten. Nur ein Fall hatte mäßige Paresen in den Schultermuskeln, keineswegs aber eine *Erb*'sche Dystrophie. *Curschmann* meint daher, daß man, vorausgesetzt, daß die *Kuréschc Theorie* richtig ist, die multilokuläre autonome Schädigung als Dysplasie oder Degenerationsvorgang aus einer dysplastischen Anlage auffassen kann.

c) Ernährungstheorie.

Von Interesse sind die Versuche von *Margulies*, *Sergius* und *Spencer*, die durch bestimmte Ernährung von Laboratoriumstieren ein Krankheitsbild erzeugt zu haben glaubten, welches der Dystrophia Erb außerordentlich ähnlich war. Der Umstand, daß die histologischen und klinischen Befunde bei diesen Versuchstieren und bei Patienten mit progressiver Muskeldystrophie vollkommen übereinstimmten, legt die Vermutung nahe, daß gewisse Nahrungsfaktoren eine Rolle spielen. Es sollen nach Angabe dieser Autoren zwei Faktoren von Bedeutung sein, die im grünen Alfalfaheu und in ganzen Weizenkeimlingen vorkommen. Diese Untersuchungen sind jüngeren Datums, so daß Überprüfungen durch andere Forscher noch nicht vorliegen.

d) Stoffwechseltheorie.

Schon frühzeitig interessierten sich die Neurologen für die Stoffwechselvorgänge bei der Dystrophia musculorum progressiva und versuchten aus ihren Veränderungen das Wesen der Erkrankung zu ergründen. Zu den frühesten Untersuchungen gehören diejenigen von *Müller*, dem als ersten die Vermehrung des Kreatins im Harn auffiel. Eine Erniedrigung der Kreatinwerte im Blut und im Harn wurde von *Moosberg* beobachtet; er fand außerdem noch bei seinen ausgedehnten Forschungen eine abnorme Blutzuckerbelastungskurve, einen abnormen Kochsalzbelastungswert, normale Insulinbelastungskurve, starke Erhöhung des Blutmilchsäurespiegels, schließlich eine Hypercholesterinämie und Hypercalzämie. Letzterer Befund wurde auch von *Brock*, *Kay* und *Peritz* bestätigt; desgleichen fanden diese Autoren eine weit größere Steigerung des Kaliums als des Kalziums im Blute. Der Kalium-Kalzium-Quotient lag über 2, während er normalerweise 1,5 beträgt.

Zum ersten Male haben *Thomas*, später *Brand* und *Harris*, über den günstigen Einfluß der peroralen Glykokollmedikation bei primären Muskelerkrankungen und ihre Beziehung zum Kreatinstoffwechsel berichtet.

Während man heute das Kreatinin als definitives Stoffwechselprodukt ansieht, muß dem Kreatin im intermediären Muskelstoffwechsel eine wichtige funktionelle Bedeutung zuerkannt werden. Es findet sich zu 98 % vom gesamten Kreatin des Körpers als eine lockere, leicht reversible Verbindung mit der Phosphorsäure in Form des Phosphagens. Diese wird während der Muskelkontraktion aufgespalten und in der Erholungspause resynthetisiert. Zugeführtes Kreatin wird vom stoffwechselgesunden Organismus im Gegensatz zum kranken verwertet und tritt erst nach Überschreiten eines gewissen Schwellwertes im Harn auf. Kreatinurie ist demnach eine Stoffwechselstörung. Es bestehen zwei Auffassungen über die Muttersubstanz des Kreatins in der Muskulatur. Nach der einen Anschauung entsteht das Kreatin durch Abbau, nach der anderen durch Synthese. Bei Abbau denkt man wegen der chemischen Beziehungen an das Arginin, doch sprechen die experimentellen Befunde dagegen, da durch Zufuhr von Arginin und seinen Zwischenstufen keinesfalls eine Erhöhung der Kreatinausscheidung oder eine Zunahme des Kreatingehalts der Muskulatur nachzuweisen ist. Eine synthetische Entstehung des Kreatins aus dem Glykokoll und seinen Methylierungsderivaten liegt nach *Thomas*, *Kostakow* und *Slauck* jedoch im Bereich der Möglichkeit. Es ist auch in vitro gelungen, aus Sarkosin (Mono-methyl-glykokoll) Kreatin darzustellen. Doch ist es kaum möglich, beim Stoffwechselgesunden die Kreatinsynthese nachzuweisen, da dieser von außen eingeführtes Kreatin verwertet, während der Muskel dessen Bildung erspart (*Thomas*).

Im Gegensatz dazu scheidet ein Organismus, der das Verwertungsvermögen für Kreatin verloren hat, parallel zur Menge des umgesetzten und zur Qualität des eingeführten Eiweißes Kreatin im Harn aus, außerdem wird je nach der Progredienz des Leidens direkt eingeführtes Kreatin mehr oder weniger im Harn quantitativ ausgeschieden.

Kostakow und *Slauck* untersuchten bei 7 Fällen mit progressiver Muskeldystrophie und 4 Kontrollfällen mit sekundären Atrophien aus anderer Ursache den Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsel bei täglicher Glykokollzufuhr von 15 Gramm. Vor Beginn und am Ende wurde eine sogenannte Kreatinbelastung durchgeführt, um die jeweilige Verwertungsfähigkeit des Patienten für Kreatin festzulegen. Die allmähliche Zunahme der Kreatinausscheidung war bei allen 7 Patienten deutlich, erfolgte aber verschieden rasch und zwar zeigte es sich, daß Patienten, die bei der Kreatinbelastung das eingeführte Kreatin 100% ausgeschieden hatten, am Ende der 2. Woche, die anderen erst in der 3. bis 4. Woche den Höhepunkt der Kreatinausscheidung erreichten. Wie bei *Thomas*, bestand eine Korrelation zwischen dem Grad der Verwertung bei der Kreatinbelastung und der absoluten Menge des ausgeschiedenen Mehrkreatins. Nach durchschnittlich 3 Wochen begann die

Ausscheidung trotz weiterer Glykokollzufuhr abzufallen, um nach 1 bis 3 weiteren Wochen wieder den Anfangswert zu erreichen. In manchen Fällen ging die Kreatinurie sogar unter den Anfangswert zurück. *Kostakow* und *Slauck* sahen darin in Übereinstimmung mit *Thomas* eine Angleichung des Stoffwechsels an den normalen und fanden auch bei Wiederholung der Kreatinbelastung eine Verminderung der Ausscheidung. In diesem Stoffwechselgleichgewicht blieb der Patient bei dauernder Glykokollzufuhr noch wochenlang, bei Unterbrechung derselben begann erst zwei Monate später eine allmählich zunehmende Kreatinurie. Klinisch zeigten sich erfreuliche Besserungen, atrophische Muskeln erstarkten, ihre Leistung am Kraftmesser stieg an, die pseudohypertrophischen Muskeln zeigten eine Rückbildung, die funktionstüchtigen Fasern verstärkten sich. Das Schwächegefühl der Kranken schwand, sie konnten wieder gehen und ihre Berufsarbeit aufnehmen. Bei Aussetzen der Glykokollbehandlung verschlechterte sich das klinische Befinden erst während der wieder zunehmenden Kreatinurie. Bei den 4 Kontrollfällen, bei denen auch eine mehr oder weniger große Kreatinurie bestand, brachte die Glykokollbehandlung nach 4 bis 6 Wochen kein Mehrkreatin zur Ausscheidung. Klinisch ließ sich weder subjektiv noch objektiv eine Änderung feststellen.

Es scheint — nach Meinung der oben genannten Forscher —, daß man mit Glykokoll den Phosphagenbestand des Muskels zu beeinflussen imstande ist, und damit einer kausalen Therapie dieser Krankheit sehr nahe kommt. Nach diesen Stoffwechseluntersuchungen dürfte die der Muskeldystrophie zugrunde liegende Störung in der verlorenen Fähigkeit der Kreatinwertung zu suchen sein. Durch das Glykokoll gewinnt der Organismus dieser Fähigkeit wieder und gleicht seinen Stoffwechsel dem normalen an. Sie sind daher der Meinung, daß die Dystrophia musculorum progressiva durch eine Anomalie des Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsels zustande kommt und fassen diese Krankheit als reine Myopathie auf.

Die neuesten eingehenden Untersuchungen auf diesem Gebiete stammen von *Meldolesi* und seinen Mitarbeitern. Vor allem stellten sie fest, daß die Störung des Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsels keineswegs für die Muskeldystrophie *Erb*'s spezifisch ist. Sie kommt nämlich auch bei sekundären Muskelschädigungen vor, außerdem bei jeder unvollkommenen Funktion der Muskulatur, sei sie nun durch pathologische Veränderungen oder durch unvollkommene Entwicklung hervorgerufen. Man findet sie daher bei Infektionskrankheiten, die im Muskel lokalisiert sind, bei Diabetes, Basedow, Fieber, Gravidität und regelmäßig bei Kindern bis zur Pubertät. *Meldolesi* meint in Übereinstimmung mit den Versuchen *Brentano*'s daß die Kreatinurie nur ein Ausdruck verminderter Glykogenreserven im Muskel ist. Injiziert man nämlich einem

Myopathiker große Dosen Traubenzucker intravenös, so verschwindet das Kreatin solange aus dem Harn, als der Blutzucker erhöht bleibt. Wiederholt man diese Injektionen täglich, so hört die Kreatinurie allmählich vollständig auf, während die Kreatininausscheidung entsprechend ansteigt. Injiziert man jetzt Adrenalin d. h. verursacht man nach *Brentano* eine Muskelglykogenmobilisierung, so tritt die Kreatinurie wieder auf.

Nach seinen Erfahrungen ist die Kreatinurie beim Dystrophiker eng an die Störung des Kohlehydratstoffwechsels gebunden. Die Abbauprodukte des Glykogens sind von Bedeutung für die Synthese und Resynthese der Kreatinphosphorsäure. Daher schädigt die Störung des Kohlehydratstoffwechsels nicht nur die Ausnützung, sondern verhindert auch die folgende Synthese des Phosphagens.

Die konstante Schädigung des Kohlehydratstoffwechsels zeigt verschiedene Intensität. Nur selten findet man Blutzuckererhöhung mit Azetonurie, aber gewöhnlich ohne Glykosurie. Diese Fälle zeigen pathologisch-anatomisch auch hochgradige Veränderungen der Langerhans'schen Inseln. Häufiger ist der Blutzucker normal oder leicht erniedrigt. Bei oraler Traubenzuckerbelastung steigt er stark an und bleibt lange erhöht, während er bei intravenöser Traubenzuckerinjektion nach kurzdauerndem geringgradigem Anstieg rasch unter den Normalwert sinkt. Die Erklärung liegt darin, daß der mit Umgehung der Leber in den Kreislauf gebrachte Zucker von den glykogenarmen Muskeln fixiert wird. Bei Adrenalininjektion kommt es zur normalen Blutzuckererhöhung, aber nur zur spärlichen Blutmilchsäureerhöhung, ja oft zur Verminderung derselben bei Kreatinzunahme im Harn: das ist die für Muskelglykogenzerfall typische Reaktion (*Brentano*).

Die Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels stehen ebenso wie die Störungen des Kreatinstoffwechsels in direkter Abhängigkeit von der Myoglobinstoffwechselstörung. Das Myoglobin hat die Aufgabe, die bei der Muskelarbeit entstandenen Säuren zu neutralisieren und zu verhindern, daß Bedingungen entstehen, die zur Ermüdung führen. *De Orchi* hat gezeigt, daß der Myoglobingehalt beim Erwachsenen je nach der Funktion der Muskeln verschieden ist und zwar größer bei den Muskeln mit Haltungsfunktion, kleiner bei den Muskeln mit schneller, dynamischer Funktion. Beim Neugeborenen ist er hingegen bei allen Muskeln gleich. Bei der Myopathie ist eine Verringerung des Myoglobinspiegels nicht nur in den makroskopisch veränderten Mukeln festzustellen, sondern findet sich auch bei denjenigen, die frei von Veränderungen scheinen. Die am meisten betroffenen Muskeln enthalten überhaupt kein Myoglobin und sehen wie Bindegewebe aus. Diese myoglobinlosen Muskeln können die Arbeitsazidose nicht mehr neutralisieren, sie ermüden daher leichter und brauchen länger zur Erholung; die Glykogen- und Phosphagensynthese ist

bei ihnen gestört. Daher sind die Muskeln mit Haltungsfunktion von der Myoglobinverminderung besonders betroffen, während die kleineren myoglobinarmen Handmuskeln nur selten erkranken. Der Abbau des Muskelpigments führt zu einer Vermehrung der sterkobilinähnlichen Substanzen im Stuhl. Die ausgeschiedene Bilinmenge ist 15—20 mal größer, als beim normalen Menschen. Es handelt sich dabei um eine fluoreszierende Substanz, die nur im Stuhl, aber nicht im Harn auftritt und weder mit Urobilin, noch mit Sterkobilin identisch ist. Nach *Meldolesi* und *Siedel* handelt es sich um ein Pigment, das sie Myobilin nennen und das nach ihrer Meinung ein Endprodukt des Myoglobinabbaus darstellen dürfte. Diese charakteristische Störung des Myoglobinstoffwechsels findet man bei keiner anderen Muskelatrophie, wohl aber bei den gesunden Familienangehörigen des Dystrophikers. Mindestens die Mutter, meist aber auch andere Blutsverwandte zeigen, auch wenn anamnestisch kein Anhaltspunkt für Erblichkeit besteht, folgende Symptome:

1. Chronaximetrische Veränderungen wie bei echter Myopathie.
2. Konstante Kreatinurie.
3. Normale Blutzuckervermehrung und flüchtige Milchsäurereaktion auf Adrenalin.
4. Mehrausscheidung von bilinähnlichen Substanzen im Stuhl.

Die Mehrausscheidung der oben erwähnten Substanzen kann nicht durch Muskelpigment hervorgerufen sein, das durch Zerstörung der Muskelfasern frei wird; es entspricht vielmehr einem Quantum von Muskelfarbstoff, das auch normal gebildet wird, aber wegen der familienvererbten Dysplasie der Muskelfasern nicht fixiert werden kann. Der Umstand, daß die Störung sowohl beim Myopathiker als auch bei seinen Familienmitgliedern auftritt, spricht dafür, daß sie nicht das Wesen der Krankheit sein kann. Es handelt sich vielmehr um eine einzelne Eigenschaft der Muskelfasern, um eine sogenannte myopathische Diathese. Diese Eigenschaft wird dominant nach den Mendel'schen Vererbungsregeln übertragen.

e) Pankreastheorie.

Die Tatsache, daß alle bisherigen Theorien über die Pathogenese der Dystrophia musculorum progressiva nicht restlos befriedigen konnten, hat die verschiedensten Autoren veranlaßt, bei den Erkrankungen intra vitam alle Organe und Organsysteme systematisch zu untersuchen und post mortem exakteste Sektionen vorzunehmen. Zunächst wurden bei allen Fällen leichte tuberkulöse Veränderungen gefunden, die jedoch in keinem Zusammenhang mit der Krankheit stehen dürften. *Meldolesi* fand bei genauer Untersuchung des Intestinaltraktes Störungen der äußeren

Sekretion des Pankreas, nur gelegentlich auch endokrine Störungen dieses Organs. Er beschreibt 2 Fälle, die deutliche Verminderungen des Trypsingehaltes aufwiesen und die mit Hilfe einer Pankreastheorie vorübergehend wesentlich gebessert wurden. Die Sektion ergab schließlich bei dem einen Fall Atrophie der Acini, zirkumskripte Nekrosen und Ödem in den Acini und Langerhans'schen Inseln; beim anderen Fall fand sich eine diffuse Vermehrung des Bindegewebes, ebenso der argyrophilen Fasern, besonders im Gebiet der Ausführungsgänge und Veränderungen im Sinne der Autolyse. Diese Beobachtungen haben ihn veranlaßt, dem Pankreas mehr Aufmerksamkeit zu schenken. Bei seinem Material von insgesamt 142 Fällen wurde genau der Zustand der Muskulatur, der Stoffwechsel und die Heredität untersucht. Bei diesen Stoffwechseluntersuchungen fand er die im vorigen Kapitel erwähnten Erscheinungen. Außerdem bestanden in allen Fällen Verdauungsstörungen: Hyperazidität, selten sogar Achylie, häufig Duodenitis. Dünndarm und Dickdarm waren normal, ebenso die Leberfunktionen. Konstant war eine Störung der äußeren Sekretion des Pankreas zu finden, nur bei schweren Fällen auch der inneren Sekretion. Als Beweise für die Störung der Pankreassekretion führt er an: Fehlen des Indikans (angeblich ein Abbauprodukt der Pankreasfermente) im Harn; das Autftreten von unverdauten Fleischfasern und Fett im Stuhl; eine Pankreashypochylie, deren Grad der Schwere der Erkrankung parallel geht. Nur bei sehr schweren Fällen waren alle Fermente pathologisch verändert, aber auch bei leichten betrugen die Trypsinwerte höchstens $^1/_{10}$ der unteren Normalwerte. Durch Reizung kam es paradoxerweise zu einer Sekretionshemmung.

Diese Pankreasschädigungen fanden sich nie bei den belasteten Blutsverwandten.

Als Folge der Schädigung soll eine Verminderung der Aminosäureresorption entstehen, die durch Herabsetzung des Eiweißgehaltes im Serum und durch Verminderung der täglichen Stickstoffausscheidung nachgewiesen werden kann. Durch die Pankreasschädigung wird ein Hungerzustand infolge Aminosäurenkarenz herbeigeführt. *Meldolesi* gibt daher folgende Erklärung für die Pathogenese: Der dysplastische Zustand der Muskulatur wird vererbt, daher ist der Myoglobinumsatz pathologisch vermehrt, wie aus den oben erwähnten Stoffwechseluntersuchungen hervorgeht. Nun ist aus vielfachen experimentellen Untersuchungen bekannt, daß bei mangelndem Eiweißangebot körpereigenes Eiweiß herangezogen wird: dabei werden besonders diejenigen Gewebe ergriffen, die funktionell weniger bedeutungsvoll oder aber minderwertig sind. Daher kommt es zum Abbau der durch den Myoglobinmangel geschädigten Muskeln, falls sich eine Stickstoffkarenz einstellt. Das Fortschreiten der Erkrankung geht parallel mit der Zunahme des Stickstoffmangels. Ebenso läßt sich der

vorübergehende Stillstand durch Besserung im Stickstoffhaushalt erklären. Damit es zur Dystrophia musculorum progressiva kommt, muß also die vorhin beschriebene Pankreasschädigung einen Menschen treffen, der eine myopathische Diathese aufweist. Die Richtigkeit dieser Auffassung ist durch die Therapie ex juvantibus zu beweisen.

Seit den interessanten Forschungen von *Meldolesi* ist noch zu kurze Zeit verstrichen, als daß Berichte über Nachuntersuchungen vorliegen könnten.

V. Zusammenfassung.

Es wird ausführlich über die Entwicklung der pathogenetischen Anschauungen der Dystrophia musculorum progressiva berichtet. Die anfangs noch mangelnde Übersicht der verschiedenen Formen und deren Einteilung, wurde von *Erb* geklärt. Seither ist das klinische Bild und der Verlauf eindeutig bekannt. Die pathogenetische Auffassung hingegen hat viele Wandlungen durchgemacht und ist auch heute noch nicht restlos geklärt, wenn gleich durch die Untersuchungen vieler Forscher ganz bedeutende Fortschritte zu verzeichnen sind. *Erb* und seine Schule vertraten noch den Standpunkt, daß die Muskeldystrophie eine reine Muskelerkrankung sei. Die Meinung, daß die Krankheit endokrin bedingt sei, die seit vielen Jahren von manchen Autoren verfochten wird, hat auch heute noch Anhänger. Die meisten aber lehnen einen pathogenetischen Zusammenhang zwischen der Krankheit und den endokrinen Drüsen ab. Durch die ausgezeichneten Untersuchungen von *Ken Kuré* und seiner Schule wurde das autonome Nervensystem in den Mittelpunkt der Forschungen gestellt. Sie sind der Ansicht, daß die Krankheit durch eine Schädigung des Sympathicus, wahrscheinlich auch des Parasympathicus zustande kommt. Die chemischen Veränderungen des Muskelstoffwechsels bei der Dystrophie sind heute weitgehend bekannt, ohne daß es gelungen wäre, die Pathogenese auf diesem Wege zu klären. Von weitgehendem Interesse sind die jüngsten Arbeiten von *Meldolesi*, der nach Beobachtung zahlreicher Fälle zur Erkenntnis kommt, daß eine vererbte myopathische Diathese vorliegt, die durch eine Pankreasschädigung in die Krankheit Dystrophia musculorum progressiva umgewandelt wird.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. *R. Bing*, für die gütige Überweisung der Arbeit, sowie für die freundlichen Ratschläge meinen besten Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis.

H. Curschmann: Dystrophia musculorum progressiva. Handbuch der Neurologie von Bumke u. Förster, Bd. XVI, Berlin 1936.

Bing: Kongenitale heredofamiliäre und neuromuskuläre Erkrankungen. Handbuch der inneren Medizin von Bergmann und Staehelin. Bd. V/2.

Erb W.: Über eine juvenile Form der Muskelatrophie. Deutsches Archiv für klin. Medizin, Bd. 34, 1884.

Erb W.: Dystrophia musculorum progressiva. Deutsche Zeitschr. für Nervenheilk. 1891.

Jendrassik: Dystrophia musculorum progressiva. Handbuch der Neurologie von Lewandowsky II, 1911.

Ken Kuré: Über die Pathogenese der Dystrophia musculorum progressiva. Klin. Wochenschr. 1927, S. 15.

Ken Kuré, Hatano, Shinosaki und *Nogano:* Schlußbetrachtung über die Pathogenese der Dystr. musc. progr. Zeitschr. für exper. Med. 1925, Heft 1.

Ken Kuré: Die vierfache Innervation der Muskeln einschließlich der Pathogenese der progr. Muskeldystrophie. Zentralblatt für Neur. 1932, Bd. 62.

Oppenheim: Lehrbuch der Nervenkrankheiten. V. Aufl.

Linneweh W.: Glykokoll. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1934, S. 175.

Kostakow: Die progr. Muskeldystr., ihre Vererbung u. Glykokollbehandlung. Klin. Wochenschr. 1934, I.

Margulies, Sergius, Spencer: A study of the dictory factors concerned in nutritional muscular dystrophy. Kongr. Zbl. f. d. ges. inn. Med. 1937.

Rottmann: Zur Pathogenese der progr. Muskeldystr. Zentralbl. für Neurol. 1935, 5, 153.

Meldolesi: La miopathia primitiva cronica progr. Zentralbl. für Neur. Bd. 84, 1937.

Meldolesi & Bompiani. Alterazioni anatomo-hist. del Pancreas in casi di distr. musc. progr. Zentralbl. f. Neur. u. Psych. 1937, Bd. 85, S. 377.

Meldolesi: Sulla terapia della distr. musc. progr. a basi di estratti pancreatici. Zentralbl. f. Neur. u. Psych. 1936, S. 675.

Milhorot: Über die Behandlung der Dystr. musc. progr. mit Glykokoll. Deutsches Archiv f. klin. Med. 174, S. 487.

Peritz, Kraus und *Brugsch:* Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Bd. 10, 1924.

Bachmann: Untersuchungen bei Dystr. musc. progr. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 92, 1926.

Meldolesi: Pathologie und Therapie der progr. Muskeldystr. Deutsche med. Wochenschr. 44.

Wright C.: Consideration of progr. musc. dystr. from an endocrine standpoint. Zentralbl. f. Neur. u. Psych. 1926.

Bramwell: Bradshaw lecture on the musc. dystr. sympathetic system and endocrine glands. Zentralbl. f. Neur. und Psych. 1926.

Schaefer: Die progr. Muskeldystr. vom Standpunkt der inneren Sekretion. Zentralbl. f. Neur. u. Psych. 1924.

Bing: Lehrbuch der Nervenkrankheiten.

Minkowski und *Sidler:* Zur Kenntnis der Dystr. musc. progr. und ihrer Vererbung. Schweizer med. Wochenschr. 1928, S. 1005.

Westphal: Dystr. musc. progr. und extrapyramid. Symptomenkomplex. Klin. Wochenschr. 1927.

Westphal: Dystr. musc. progr. und extrapyramid. Symptomenkomplet. Klin. Wochenschr. 1926, S. 1404.

Rollin: Elterliche Syphilis und Muskeldystr. der Kinder. Zentralblatt f. Neurol. u. Psych. Bd. 48, 1928.

De Nicolo Fran.: Endokrine Untersuchungen bei einem Fall von Muskeldystr. Zentralbl. f. Neurol. und Psych. 1927, Bd. 45, S. 616.

Hoffmann, Herrmann und *Klaus:* Klinischer und erbbiologischer Beitrag zur Erb'schen Dystr. Zeitschr. f. Neurol. und Psych. 1926, Bd. 106.

Lande: Infantile Dystr. Erb kombiniert mit Dystr. adipositas-genitalis, Zeitschr. f. Kinderheilk. 1926.

Pamboukis: Abortive Formen der Dystr. musc. progr. Zentralbl. f. Neurol. u. Psych. Bd. 59.

Porta Virginio: Über muskeldystr. Syndrome. Zentralbl. f. Neurol. u. Psych. Bd. 64, S. 372.

Klein: Über die Verbindung der Muskeldystr. mit Poliomyelitis. Zentralbl. f. Neurol. u. Psych. Bd. 59.

Siciliano: Dystr. musc. progr. und endokrine Störungen. Zentralblatt f. Neurol. u. Psych. Bd. 53, 1928.

Petenyi: Extrapyramidale Symptome bei Muskeldystr. Zentralbl. f. Neurol. u. Psych. 1928, Bd. 53.

Petenyi: Extrapyramidale Symptome bei Muskeldystr. Zentralbl. f. Neurol. u. Psych. 1928, Bd. 49.

Oransky: Über einen hereditären Typus der progr. Muskeldystr. Zentralbl. f. Neurol. u. Psych. Bd. 48.

Weitz: Der Erbgang der Dystr. musc. progr. Zentralbl. f. Neurol, u. Psych. Bd. 50, 1928.

Pickney: Muskeldystr. bei 2 Söhnen derselben Mutter und verschiedener Väter. Zentralbl. f. Neurol. u. Psych. 1932, Bd. 63.